

## Відгук

офіційного опонента, завідувачки кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Урбанович Аліни Мечиславівни на дисертаційну роботу Черської Марії Сергіївни «Кардіоцеребральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеросклерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д26.558.01 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на здобуття ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія.

*Актуальність теми дисертаційної роботи* обґрунтована необхідністю удосконалення вчасної діагностики, методів лікування та встановлення можливих ймовірних патогенетичних чинників прогресування церебрального атеросклерозу (ЦА) в хворих залежно від наявності порушень вуглеводного обміну.

Цукровий діабет (ЦД) визнаний незалежним чинником ризику розвитку церебрального атеросклерозу. За даними численних наукових спостережень наявність ЦД підвищує ризик мозкового ішемічного інсульту у чоловіків у 1,5-4 рази, а у жінок – у 2-6 разів. Результати ряду досліджень, проведених у останнє десятиріччя, продемонстрували, що вже на стадії ранніх порушень вуглеводного обміну, тобто ще на етапі предіабету, мають місце прояви інсулінорезистентності, компенсаторної гіперінсулінемії та відбувається накопичення факторів ризику, які сприяють запуску патофізіологічного каскаду атеросклерозу коронарних, церебральних і периферійних судин. Досить часто ЦД 2 типу дебютує безпосередньо із судинних ускладнень – інфаркту міокарда, церебрального інсульту.

Враховуючи зростання поширеності предіабету, ЦД 2 типу та ЦА в українській популяції, дисертаційна робота Черської М.С., яка спрямована на

вивчення взаємозв'язків показників церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки та варіативності серцевого ритму, довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, оцінки когнітивного статусу у хворих на ЦД 2 типу із ЦА різних стадій є актуальною та має важливе значення для вчасної діагностики, ефективної профілактики та адекватного лікування кардіоцеребральних порушень у пацієнтів із ЦД 2 типу.

### ***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.***

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт: «Патогенетичні механізми післяінсультної депресії у хворих похилого віку» (2010-2012 рр., номер держреєстрації 0110U002608); «Аналіз механізмів впливу ТМС на функціональний стан мозку та серцево-судинну систему хворих, які перенесли ішемічний інсульт, і розробка критеріїв ефективної терапії» (2013-2015 рр., номер держреєстрації 0113U002117); «Вікові особливості кардіоцеребральних взаємозв'язків на різних стадіях атеросклерозу» (2016-2018 рр., номер держреєстрації 0116U006024); «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» (2020-2022 рр., номер держреєстрації 0120U100645).

### ***Наукова новизна отриманих результатів.***

У роботі вперше проведено комплексне дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інtrakranіальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, особливостей довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, оцінено когнітивний статус у хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності порушень вуглеводного обміну різного ступеня.

Встановлено, що для хворих на декомпенсований ЦД 2 типу із ЦА 1-2-ї стадій у порівнянні з хворими на компенсований ЦД2 характерні більш суттєві потовщення стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ) і збільшення ММЛШ, більш виражена дилатація порожнини ЛП, зниження ФВ і УО на фоні пригнічення симпато/парасимпатичного балансу (НЧ/ВЧ) та гіперсимпатикотонії (підвищення НЧ) при відсутності значущих відмінностей у церебральній гемодинаміці, яка вже була знижена у каротидному (ЛСШК у СМА, ВСА) та

вертебро-базилярному басейнах (ЛСШК в ОА) у хворих на компенсований ЦД 2 типу у порівнянні з хворими без ЦД2 на фоні зниження еластичності (індекс PI) і підвищеннем периферичного опору (індекс RI).

Визначено, що для хворих на декомпенсований і компенсований ЦД 2 типу і ЦА 3 стадії в порівнянні з хворими без ЦД характерні: більш виражене концентричне ремоделювання міокарда ЛШ (наявність діастолічної дисфункції ЛШ (DT), товстіші МШП і ЗСЛШ із зменшенням ІКДО), агресивніший атеросклеротичний процес у судинах (потовщення КІМ на фоні зниження ЛСШК і підвищення PI та RI у всіх судинах каротидного та вертебро-базилярного басейнів) і більш виражена дестабілізація нейро-гуморальних систем (зменшення НЧ, пригнічення HRV і TI).

Доведено, що ЦА 3-ї стадії в хворих на ЦД 2 типу супроводжується значним зниженням показників антиоксидантного захисту та розвитком атерогенної дисліпідемії на тлі вкорочення довжини теломер і нижчого рівня фізичної активності (ФА) порівняно з пацієнтами із ЦА 3 стадії без ЦД.

Визначено відмінності в типах геометрії ЛШ у хворих на ЦД2 і ЦА 1-3 стадій у порівнянні з хворими без ЦД2: II і IV типи ГЛШ характерні для хворих на ЦД2 і ЦА 1-2 стадій, а III і VI – для хворих без ЦД2; VI тип ГЛШ притаманний хворим на ЦД2 і ЦА 3 стадії, а IV і V – хворим без ЦД2.

Встановлено наявність морфо-функціональних змін серця та судин, а також ВРС у хворих на ЦД 2 типу і без ЦД із ЦА 3-ї стадії залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку: для хворих на ЦД2 і ПП локалізацію IV характерні IV тип геометрії ЛШ, зниження УІ та ЛСШК у вертебро-базилярному басейні (ОА), тоді як для хворих без ЦД – V тип ГЛШ на фоні зниження УІ та ЛСШК у каротидному басейні (ЗСА, СМА та ВСА). Для хворих на ЦД2 з ЛП локалізацією IV визначено переваження VI типу ГЛШ і зниження ЛСШК у каротидному басейні (СМА), а для хворих без ЦД2 – III тип ГЛШ і пригнічення симпатичного відділу ВНС на фоні загального погіршення симпато/парасимпатичного балансу.

Визначено в хворих на ЦД 2 типу із ЦА 1-3-ї стадій взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інtrakраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, варіативністю ритму серця, довжиною теломер і активністю теломерази та маркерами оксидативного стресу. На підставі багатофакторного регресійного аналізу доведено зв'язок між довжиною теломер, вмістом ліпопротеїдів дуже низької щільноті (ЛПДНЩ), товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ), фракцією викиду (ФВ) і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) серця в пацієнтів із різними стадіями ЦА та ЦД 2 типу, а також активності теломерази з індексом атерогенності (ІА) та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця, що дає підстави рекомендувати та оцінювати саме ці показники для прогнозування тяжкості ЦА на тлі ЦД2.

Встановлено, що у пацієнтів із предіабетом і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з пацієнтами без ЦД був втрічі меншим рівень фізичної активності, а порівняно з пацієнтами із ЦД2 – частіше зустрічалися потовщення КІМ, гіперсимпатикотонія (підвищення НЧ) на тлі низької нейрогуморальної активності ВНС (підвищення ТІ) і нижчого рівня ситуативної тривоги. Визначені відмінності дають підставу говорити про провідну роль атерогенезу, ВНС і фізичної активності у хворих на ЦД 2 типу похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій у розвитку кардіоцеребральних ускладнень.

Доведено, що для хворих на ЦД 2 типу із ЦА з помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення КІМ сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями – довші теломери, висока особистісна тривожність а також вищий рівень освіти.

Науково обґрутовано необхідність визначення структурно-функціонального стану серця та судин, ВРС, маркерів оксидативного стресу, ліпідограми та нейропсихологічного тестування з метою прогнозування розвитку порушення кардіоцеребральних взаємозв'язків у хворих на ЦД 2 типу із ЦА 1-3-ї стадій.

Доведено доцільність та ефективність застосування антиоксидантів, ноотропів і нейропротекторів у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2 типу із ЦА 1-3-ї стадій.

***Практичне значення отриманих результатів.***

Отримані в роботі результати довели доцільність проведення комплексного дослідження хворих на ЦД 2 типу на різних стадіях ЦА, а саме застосування ехокардіографії, ультразвукового дослідження судин голови та шиї, проведення ВРС і визначення довжини теломер, активності теломерази та маркерів оксидативного стресу. Комплексне обстеження даної категорії хворих дозволить поліпшити якість і об'єктивність їх діагностики і лікування, а також попередити кардіоваскулярні ускладнення.

Виділені показники, які запропоновані для практичних лікарів як найбільш оптимальні для своєчасної діагностики структурно-функціонального стану серця та судин і ВРС для профілактики прогресування ЦА на тлі ЦД 2 типу: товщина стінок та типи геометрії ЛШ, діаметр ЛП, наявність діастолічної дисфункції, потовщення КІМ, зниження церебрального кровотоку за ЛСШК, РІ та RI, підвищення НЧ і зниження НЧ/ВЧ, ВЧ, ТІ та HRV.

Рекомендовано лікарям зосередити увагу на встановлених чинниках прогресування ЦА 1-3-ї стадій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну, а саме: потовщення КІМ, порушення стану ВНС (гіперсимпатикотонія, зниження вагосимпатичного балансу) на тлі підвищення рівня ситуативної тривоги та низького рівня фізичної активності (менше 3 км на день).

Запропоновано удосконалені схеми лікування хворих на ЦД2 в залежності від стадії ЦА: цитиколін у дозі 500 мг 2 рази на день впродовж 3 місяців; кверцетин у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів; амінофенілмасляна кислота (АФМК) у дозі 250 мг 2 рази на день протягом 1 місяця; мельдоній у дозі 5,0 мл на день протягом 10 днів. Отримані результати комплексного обстеження пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-3 стадії довели доцільність включення до лікування даної категорії хворих препаратів ноотропної, антиоксидантної та нейропротекторної дії.

*Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків рекомендацій.* Задля виконання дисертаційних завдань та досягнення поставленої мети дисертантажне дослідження виконано у відповідності до плану дослідження, який включав загальноклінічне обстеження хворих: збирання скарг, анамнезу хвороби та життя, оцінка антропометричних показників (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, площа тіла). Нейропсихологічне обстеження хворих: анкетування; MMSE; MoCA; госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS); методика Шульте; методика Лурія; тест Спілбергера-Ханіна; методика Мюнстерберга. Методи лабораторного дослідження: глікемію натще визначали за допомогою глюкозооксидазного методу на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 (Україна); рівень НЬА1с визначали методом іонообмінної хроматографії на автоматичному аналізаторі Д-10 (BIO RAD, США); дослідження ліпідного обміну включало в себе визначення рівнів загального ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА; відносну довжину теломер вимірювали за допомогою мультиплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-qPCR – КПЛР-РЧ); теломеразну активність визначали за допомогою протоколу ампліфікації тандемних повторів із детекцією в режимі реального часу (ПАТП-РЧ); активність каталази та СОД у плазмі крові визначали непрямим спектрофотометричним методом; концентрацію ТБК-активних продуктів (МДА) визначали, використовуючи реакцію нагрівання малонового діальдегіду з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК); вміст глутатіону в плазмі крові визначали спектрофлуориметричним методом. Інструментальні: магнітно-резонансна томографія головного мозку (Siemens, Німеччина); ультразвукове дослідження судин головного мозку та шиї (Toshiba, Японія); трансторакальна ехокардіографія (Toshiba, Японія); ЕКГ з аналізом варіабельності ритму серця (протягом 5 хвилин у спокої) (Кардіо-комплекс, Україна).

Статистичні: для кількісних змінних розраховували середнє значення показника ( $M$ ) і його середньоквадратичне відхилення ( $\pm SD$ ) у випадках нормального закону розподілу або медіанне значення показника ( $Me$ ) та

значення першої ( $Q_1$ ) і третьої ( $Q_{III}$ ) квартилі у випадках закону розподілу, відмінного від нормального. Перевірку розподілу на нормальність проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для характеристики якісних ознак розраховували їх частоту (%). Для порівняння кількісних показників в двох групах використано t-критерій Стьюдента (у випадках нормального закону розподілу), критерій Манна-Уїтні (у випадках закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння якісних показників використано точний критерій Фішера. Поріг значущості в усіх випадках було встановлено на рівні  $p<0,05$ . Для аналізу зв'язку показника T/S (залежна змінна) з факторними ознаками використовували метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії. Показник відношення шансів (OR) і його 95% довірчий інтервал (95% CI) розраховували для оцінки ступеня зв'язку між залежними та незалежними змінними. Для аналізу адекватності моделей регресії проведено ROC-аналіз, розраховано площину під криовою операційних характеристик (AUC). Поріг значущості в усіх випадках встановлено на рівні  $p<0,05$ . Статистичний аналіз виконано в програмі MedCalc v. 18.10 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгія, 1993-2018).

Дисертантом самостійно вивчено стан досліджуваної проблеми на сучасному рівні шляхом аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури. Автором розроблено дизайн дослідження, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми, самостійно проведено епідеміологічне дослідження хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з церебральним атеросклерозом 1-3 стадії, відібрано та обстежено осіб контрольної групи та груп порівняння, розроблено алгоритм та проведено лабораторні обстеження учасників дослідження, виконано статистичний та науковий аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, розроблено алгоритми обстеження та лікування пацієнтів з метою ранньої діагностики та профілактики ЗН за ЦД. Результати дослідження проаналізовано, підготовлено до друку, представлено в публікаціях, в матеріалах конференцій та з'їздів. Отримані дані впроваджено у

науковий, навчально-педагогічний процеси вищих навчальних закладів і в клінічну практику медичних закладів. Достовірність отриманих даних базується на достатній кількості спостережень, застосуванні сучасних, адекватних до поставленої мети, методів досліджень, використанні методів варіаційної статистики для визначення вірогідності змін показників. Структура дисертації відповідає меті дослідження, а зміст її розділів вирішує поставлені автором завдання. Рукопис роботи написаний державною мовою із застосуванням фахової наукової термінології. В цілому, дисертаційна робота Черської М.С. за актуальністю, новизною, об'ємом досліджень та ступенем обґрунтованості положень висновків є самостійною, завершеною науковою працею і вагомим доробком у галузі клінічної ендокринології.

*Апробація результатів роботи, повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях та в авторефераті.* Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня, до яких увійшли: конгрес ESC (Амстердам, 31.08–4.09.2013, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), Національний конгрес «Людина та ліки Україна» (1-3.04.2014, форма участі – публікація тез), 1-й конгрес European Academy of Neurology (20-23.06.2015, Берлін, Німеччина, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), науково-освітній форум «Академія інсульту» (12-13.11.2015, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13.11.2016, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), XVII Національний конгрес кардіологів України (21-23.09.2016, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), IX з’їзд ендокринологів України (19-22.11.2019, форма участі – усна доповідь), 88-й конгрес EAS (онлайн, 04-07.10.2020, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), 7-ма міжнародна конференція «Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Diseases» (PreHT 2020, онлайн, 22-24.11.2020, форма участі – усна доповідь, публікація тез), Всеукраїнська науково-практична онлайн конференція для лікарів

«Мистецтво лікування» (10-11.06.2021, Луцьк, форма участі – усна доповідь). За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, в тому числі 27 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 4 статті в іноземних виданнях та 3 у журналах, які входять до Scopus/Web of Science), 5 статей у нефахових виданнях та 10 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Зміст автореферату повністю відображає зміст дисертації. Публікації дисертанта відображають суть роботи і висвітлюють результати дослідження згідно поставлених завдань. В дисертаційній роботі відсутні порушення академічної добродетелі.

*Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.*

Дисертаційна робота Черської М.С. побудована за традиційним планом, складається з анотації на двох мовах, списку публікацій здобувача за темою дисертації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, 6 розділів, у яких викладено огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Дисертаційна робота написана українською мовою, загалом на 404 сторінках друкованого тексту, основний обсяг дисертації складає 325 сторінок машинописного тексту. Дисертація містить таблиці, ілюстрована рисунками. Список використаної літератури складається з 335 -х джерел, з них: 74 - кирилицею, 261 - латиницею. За обсягом та формою дисертаційна робота відповідає вимогам і рекомендаціям ДАК МОН України.

Матеріали дисертації викладено послідовно та зрозуміло. Робота добре ілюстрована рисунками і таблицями, що відображають статистичні дані узагальненого клінічного матеріалу.

Назва роботи відповідає її змісту. Мета і завдання дослідження сформульовані чітко.

В *розділі 1*, викладеному на 72 сторінках машинописного тексту дисертації здобувач проводить аналіз літературних джерел, які обґрунтують важливість

і актуальність наукового дослідження. Дисертант окреслює дискутабельні та спірні питання в темі, що вивчається. В підпунктах даного розділу описані чинники розвитку ЦА, взаємозв'язок між ураженням серця та мозку, вплив ЦД 2 типу на розвиток серцево-судинної патології, сучасний погляд на довжину теломер, активність теломерази та їх роль у розвитку ЦА і ЦД 2 типу, а також шляхи медикаментозної корекції ураження серця та мозку при ЦА і ЦД 2 типу. Грунтовний аналіз даних літературних джерел показав високий рівень обізнаності автора щодо зазначених питань та розуміння доцільності власного дослідження.

В *розділі 2* викладеному на 27 сторінках машинописного тексту, здобувач послідовно описує етапи наукової роботи, наводить дані про джерела отримання інформації, про бази виконання обох частин роботи, про критерії включення та виключення пацієнтів в дослідження. В розділі схематично представлено план епідеміологічного дослідження, що сприяє розумінню завдань, виконання яких передбачає дана частина роботи. В наступному підрозділі (п.2.2) дисертант надає характеристику пацієнтів залучених до етапу лабораторних досліджень, схематично представлено розподіл учасників дослідження на групи: На першому етапі в комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь усі 581 хворі. Пацієнтів розподілили спочатку на 2 групи в залежності від наявності ЦД 2 типу (як компенсованого, так і декомпенсованого), а потім на 4 підгрупи: I – загальна група хворих, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт у басейні середньої мозкової артерії; II – у правій півкулі (ПП); III – у лівій півкулі (ЛП); IV – хворі із ЦА 1-2-ї ст., без II (група порівняння). На другому етапі в комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 161 пацієнт із ЦД2 та ЦА 1-3-ї стадій. Пацієнтів розподілили на 2 групи: I – із ЦА 1-2-ї ст. (ЦА), II – із ЦА 3-ї ст. (ЦА+II). На третьому етапі в дослідження увійшли 141 пацієнт із ЦА 1-3-ї стадій і ЦД 2 типу, які проходили лікування різними препаратами. В окремому підпункті (п.2.3) здобувач детально описує методи дослідження, серед яких загальноклінічне обстеження хворих, методи лабораторного дослідження, нейропсихологічне дослідження, а також

статистичні методи. План обстеження осіб контрольної групи та експериментальних груп також представлено схематично.

В *розділі 3* викладеному на 87 сторінках машинописного тексту здобувач наводить результати дослідження вікових, статевих та півкульних особливостей структурно-функціонального стану серця, екстра- та інtrakраніальних артерій, мозкової гемодинаміки, порушень вегетативної регуляції в хворих із церебральним атеросклерозом залежно від перенесеного інсульту та наявності цукрового діабету. Цей розділ складається з 5 підрозділів.

У підрозділі 3.1 описані особливості структурно-функціонального стану серця в хворих із ЦА, які перенесли ішемічний інсульт, залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку.

У підрозділі 3.2 визначені особливості структурно-функціонального стану екстра- та інtrakраніальних артерій, мозкової гемодинаміки в хворих на ЦД 2 типу із ЦА 1-3-ї стадій, у тому числі залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку.

У підрозділі 3.3. представлений характер порушень вегетативної регуляції в обстежених, у тому числі залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку.

Вікові та статеві особливості та характер порушень структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і вегетативної регуляції в хворих на ЦД 2 типу із церебральним атеросклерозом 1-3-ї стадій описані у підрозділі 3.4.

Підрозділ 3.5 присвячений аналізу морфо-функціональних змін серця та судин, інtrakардіальної, церебральної та системної гемодинаміки, варіативності ритму серця, нейропсихологічного статусу, біохімічних показників і довжини теломер й активності теломерази в пацієнтів похилого віку із церебральним атеросклерозом 1-3-ї стадій залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу та рівня глікованого гемоглобіну.

В *розділі 4*, викладеному на 17 сторінках машинописного тексту, дисертант описує взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця,

магістральних артерій, варіативністю ритму серця та їх значення у формуванні ЦА та ЦД.

У підрозділі 4.1 описані взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця та варіативністю серцевого ритму залежно від віку, статі, локалізації ішемічного осередку в хворих із ЦА 1-3-ї стадій.

В підрозділі 4.2 представлені взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інtrakраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою та ВСР у хворих із ЦА.

Підрозділ 4.3 присвячені виявленню чинників розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів із ЦА і ЦД 2 типу

Взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інtrakраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, варіативністю ритму серця, нейропсихологічним станом, маркерами оксидативного стресу та вмістом глікованого гемоглобіну, довжиною теломер, активністю теломерази в хворих із ЦА і ЦД 2 типу визначені у розділі 4.4.

Доведено, що в пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій (без II) зниження ВСР з активацією симпатичної нервової системи пов'язано з концентричним ремоделюванням ЛШ і більш вираженою діастолічною дисфункцією ЛШ.

Наявність ішемічного осередку в ЛП головного мозку, на відміну від його розташування в ПП, визначає більш виражені зміни ВСР у хворих у міру збільшення ступеня гіпертрофії ЛШ, що спричиняє більший ризик розвитку повторних судинних подій.

Наявність зворотного кореляційного зв'язку між ММЛШ і співвідношенням активності симпатичного/парасимпатичного відділів ВСР у постінсультичних пацієнтів і відсутність такої в пацієнтів із початковими проявами ЦА свідчить про більш виражені фізіологічні взаємозв'язки і менш виражену автономію ВНС після настання значущої кардіоваскулярної події.

Кількість кореляційних зв'язків показників мозкового кровобігу зі структурно-функціональними показниками серця в пацієнтів, які перенесли ІІ, в 2,5 раза перебільшує таку в пацієнтів без ІІ, що побічно вказує в першу чергу на порушення авторегуляції мозкового кровобігу після ІІ, але також саме невелика кількість зв'язків може наштовхувати на думку про відсутність тісної взаємодії системи мозок-серце у таких пацієнтів.

На відміну від пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій, взаємозв'язку стану кровобігу з ВНС у постінсультних пацієнтів взагалі не виявлено.

У пацієнтів без ЦД2 із ЦА та ІІ виявлено зв'язки ТМШПд, ІКСР, ІКДР із чоловічою статтю – AUC=0,94 (95% CI 0,91-0,97), а в пацієнтів із ЦА на тлі ЦД2 – глікемії натще, ТМШПд і ТКІМ з Е/А – AUC=0,99 (95% CI 0,94-1,00).

Рівень HbA1c у пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї стадій був пов'язаний із рівнем особистісної тривоги, показником симпato/парасимпатичного балансу ВНС і станом діастолічної функції ЛШ, а в пацієнтів з ЦД 2 типу і ЦА 3-ї стадії – лише з рівнем СОД, що дозволяє говорити про тісні взаємозв'язки метаболічних, вегетативних і структурно-функціональних змін серця та церебральних судин на тлі ЦД 2 типу лише на перших стадіях ЦА.

У хворих на ЦД 2 типу на перших стадіях ЦА для ДТ виявлено кореляційні зв'язки лише з рівнем HbA1c, а в хворих на ЦД2 після перенесеного ІІ – з показниками геометрії ЛШ (ТМШП, ТЗСЛШ), рівнем глутатіону та станом ВНС.

4 розділ наповнений ілюстраціями і таблицями, котрі підтверджують достовірність отриманих даних.

В *розділі 5*, котрий викладено на 24 сторінках машинописного тексту, здобувач наводить результати дослідження взаємозв'язків між структурно-функціональним станом серця та магістральних артерій, варіативністю ритму серця, активністю оксидативного стресу, довжиною теломер та активністю теломерази та їх значення у формуванні церебрального атеросклерозу залежно від перенесеного інсульту та наявності цукрового діабету. Він складається з 5 підрозділів.

У підрозділі 5.1 представлені результати вивчення взаємозв'язків між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інtrakраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою та варіативністю серцевого ритму залежно від довжини теломер й активності теломерази в хворих із церебральним атеросклерозом.

В підрозділі 5.2 описані взаємозв'язки довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в хворих із церебральним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу.

Дослідження питання «Довжина теломер, активність теломерази, варіативність ритму серця або окислювальний стрес: що з цього найбільше асоціюється з атеротромботичним інсультом у літніх людей?» наведено в підрозділі 5.3.

Роль довжини теломер у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів із церебральним атеросклерозом і ЦД 2-го типу висвітлена у підрозділі 5.4.

Особливості перебігу церебрального атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу розглядаються у підрозділі 5.5.

Доведено, що довжина теломер й активність теломерази є порівнянними в літніх пацієнтів із ЦА 1-2-го ступеня та таких, які перенесли ІІ, в тому числі і з ЦД2. На підставі багатофакторного регресійного аналізу виявлено зв'язок довжини теломер із ЛПДНЩ, ТКМ, ФВ і характеристиками діастолічної функції ЛШ у пацієнтів із різними стадіями ЦА, в тому числі із ЦД2 – AUC=0,79 (95 % CI 0,69-0,87), а також активності теломерази з ІА та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця – AUC=0,73 (95% CI 0,63-0,83). У пацієнтів із ЦА 1-3-го ступенів виявлено асоціацію певних маркерів оксидативного стресу – каталази, СОД, глутатіону – з довжиною теломер й активністю теломерази незалежно від наявності ЦД2. У хворих із довшими теломерами рівень каталази виявився значуще вищим, ніж у пацієнтів із коротшими теломерами. Для пацієнтів із 1-3-го ступенів, в яких активність теломерази була більшою, визначено вірогідно нижчі рівні каталази та СОД порівняно з даними показниками в пацієнтів із нижчою активністю теломерази.

За результатами кореляційного аналізу встановлено позитивні зв'язки довжини теломер із ТКІМ і показником вегетативного статусу (НЧ/ВЧ), а також негативний зв'язок із діастолічної функцією ЛШ. Причому активність теломерази, на відміну від довжини теломер, обернено пропорційно залежала від віку та ніяк не була пов'язаною зі структурно-функціональним станом серця та мозку.

Показано, що для пацієнтів із ЦА та ЦД 2 типу із помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення КІМ сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями – довші теломери, висока особистісна тривожність і вищий рівень освіти. Для хворих на ЦА різних стадій із ЦД 2 типу предикторами когнітивних порушень виявилися довжина теломер, ТКІМ і тривалість навчання – AUC=0,91 (95 % CI 0,82-0,96).

На підставі багатофакторного регресійного аналізу виявлено зв'язок ЦД 2 типу із жіночою статтю, віком, довжиною теломер і товщиною стінок ЛШ у пацієнтів із різними стадіями ЦА – AUC=0,68 (95 % CI 0,61-0,74).

Загалом розділ 5 є високоінформативним, написаний послідовно та зрозуміло, містить достатню кількість ілюстративного матеріалу, який відображає описані результати дослідження.

В *розділі 6*, котрий викладено на 42 сторінках машинописного тексту та складається з 4 підрозділів, здобувач наводить результати дослідження впливу різних варіантів терапії (цитиколін, мельдоній, кверцетин, амінофенілмасляна кислота) на клінічний перебіг захворювання, структурно-функціональний стан серця та мозку, центральну та мозкову гемодинаміку в хворих на ЦА і ЦД 2 типу.

В *розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»*, котрий викладено на 41 сторінках машинописного тексту дисерант методично і послідовно аналізує отримані результати власного дослідження, порівнює їх із близькими за тематикою. Виклад даного розділу підтверджує високий рівень обізнаності здобувача у темі дисертаційної роботи.

Дисертація написана стилістично правильною мовою, з використанням загальноприйнятної термінології, викладена на 404 сторінках друкованого тексту, основний обсяг дисертації становить 325 сторінок, роботу ілюстровано 80 таблицями та 37 рисунками.

**Висновки** логічно витікають із матеріалів дисертації, є обґрунтованими, конкретними, підкреслюють клінічне значення роботи та наукову новизну отриманих даних, повністю відображають виконання поставлених завдань.

**Практичні рекомендації** є конкретними, обґрунтованими і можуть бути застосовані в умовах лікувально-профілактичних закладів.

Автореферат дисертації оформленний згідно вимог та повністю відповідає основним положенням роботи.

Публікації Черської М.С. відображають суть дисертаційної роботи, представляють результати дослідження згідно із поставленими завданням. Робота апробована на репрезентативних конференціях, з'їздах, конгресах в Україні та за кордоном.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

У порядку наукової дискусії виникли такі **запитання**:

1. Як пояснити встановлений у дисертаційній роботі взаємозв'язок між маркерами оксидативного стресу, зокрема рівнями каталази і СОД, із довжиною теломер та активністю теломерази у хворих на ЦД 2 типу та ЦА 1-3-ї стадій?
2. Як пояснити виявлений у дисертаційному дослідженні зв'язок між порушенням когнітивних функцій та довжиною теломер у хворих на ЦД 2 типу та ЦА?
3. Чи впливає тривалість ЦД 2 типу та вид антидіабетичної терапії на довжину теломер та активність теломерази?

## **Висновок**

Дисертаційна робота Черській Марії Сергіївни «Кардіоцеребральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеросклерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції», є завершеною самостійною науковою працею, в якій отримано науково обрунтовані результати, що сприяли вирішенню науково-практичної проблеми ендокринології та внутрішньої медицини.

За своєю актуальністю, методичним рівнем проведеного дослідження, отриманими переконливими результатами робота Черській Марії Сергіївни «Кардіоцеребральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеросклерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затверженого постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14- ендокринологія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри ендокринології

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор,

Убанович А.М.

